Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit Achalasie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ursula Hagenlocher
aus Stuttgart

1981

Dekan: Professor Dr. K. Voigt
Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Schomerus
(Professor Dr. W. Dölle)

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	BISHERIGER STAND DER ERKENNTNISSE	2
	1. Endemische Untersuchungen über Schilddrüsenerkrankungen	2
	1.1. Die Hyperthyreose und ihre Erscheinungsformen im Salzburger Strumaendemiegebiet	2
	1.2. Schilddrüsenerkrankungen in Whickham, einer englischen Gemeinde	2
	1.3. Vorkommen von Schilddrüsenerkrankungen in Connecticut	3
	1.4. Schilddrüsenerkrankungen in einer allgemein-internistischen Klinik	3
	1.5. Schilddrüsenerkrankungen bei älteren Spitalpatienten	4
	2. Schilddrüsenfunktionsstörung und Gastrointestinaltrakt	4
	3. Schilddrüsenfunktionsstörung und Oesophagus	6
	4. Schilddrüsenfunktionsstörung und Achalasie	9
III.	PATIENTEN UND METHODIK	10
	1. Patienten	10
	2. Methode	10
IV.	ERGEBNISSE	13
	1. Aufteilung des Patientenkollektivs	13
	2. Auswertung des Fragebogens	13
	3. Auswertung des Allgemeinbefundes	17
	4. Auswertung der in-vitro-Teste	18
	4.1. T3-in-vitro-Test	19
	4.2. Thyroxin	20
	4.3. Index für freies T4	21
	4.4. TRH-Test	22
	4.5. Zusammenfassung der in-vitro-Teste	23
	5. Kontrollkollektiv	23
V.	DISKUSSION	24
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	27
VII.	LITERATURNACHWEIS	28

I. EINLEITUNG 1

II. GRUNDLAGEN DER IN-VITRO-TESTE 2

1. Grundsätze Europäischer Über Schiffsabwasserbehandlungen 2

1.1. Die Hygienegrenzen und ihre Entstehungsgeschichte 2

Salmonellen 2

1.2. Schiffsabwasserbehandlungen in Küstenzonen, erster Empfänger 2

Seewasser 2

1.3. Vorgaben von Schiffsabwasserbehandlungen im Binnenbereich 3

1.4. Schiffsabwasserbehandlungen in einer allgemein-internationalen Lösung 3

Binnenwasser 3

1.5. Schiffsabwasserbehandlungen bei einem Schiffsunfall 4

2. Schiffsabwasserbehandlung und Gesundheitsrisiko 4

3. Schiffsabwasserbehandlung und Oberflächen 6

4. Schiffsabwasserbehandlung und Lebensorte 9

III. PRÜFKRITERIEN UND METHODIK 10

1. Prüfkriterien 10

2. Methode 10

IV. ERGEBNISSE 13

1. Auftreten der Prüfbakterien 13

2. Auswertung der Fragebögen 13

3. Auswertung der Filtrationsmedien 17

4. Auswertung der Testkits-Tests 18

4.1. Testkits-Vitro-Test 19

4.2. Taxotest 20

4.3. Index für Proben 21

4.4. Tox-Test 22

4.5. Zusammenfassung der In-vitro-Tests 23

5. Kostenaufstellung 23

V. DISKUSSION 24

VI. ZUSAMMENFASSUNG 25

VII. LITERATURANGABEN 26

I. EINLEITUNG

Die Achalasie ist eine neuromuskuläre Störung der Speiseröhre. Kennzeichen der Erkrankung sind das gleichzeitige Fehlen einer Peristaltik im Speiseröhrenkörper und eine normale Erschlaffung des unteren Oesophagussphinkters (WIENBECK, 1976) während des Schluckaktes.
Anatomische Veränderungen wurden bei der Achalasie im Stammhirn, an den Vagusfasern, im Plexus myentericus und an der glatten Muskulatur der Speiseröhre gefunden.

Die Achalasie ist eine seltene Erkrankung. In Europa und Nordamerika muß mit etwa einer jährlichen Neuerkrankung pro Bevölkerungszahl von 100.000 gerechnet werden (WIENBECK, 1976).
Ätiologie und Pathogenese der in unseren Breiten vorkommenden Achalasieerkrankungen sind bisher noch weitgehend unbekannt.
Symptome der Erkrankung sind Dysphagie, Schluckbeschwerden, Regurgitation, Gewichtsabnahme (WIENBECK, 1973), Retrosternalschmerzen (VANTRAPPEN, 1971).
Seltene Begleiterscheinungen sind Blutungen, Druckerscheinungen auf Trachea und Bronchien mit anfallsartiger Dyspnoe (GIUSTRA, 1973), Singultus durch Phrenicusreiz und Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand (RÖSCH, 1969).
Die Erkrankung kann plötzlich nach einem Schreckereignis in Erscheinung treten. Meist ist der Beginn ein allmählicher.

Die Veröffentlichung von SCHOMERUS et al. (1978) erwähnt als auffallendsten Befund das häufige Auftreten autonomer Schilddrüsenadenome geringer klinischer Symptomatik in der von ihnen untersuchten Patientengruppe mit Achalasie, wobei dieses Zusammentreffen sich nicht mit der Häufigkeit beider Erkrankungen erklären läßt.

Da die von SCHOMERUS et al. untersuchte Patientengruppe von 11 Personen ein zu kleines Kollektiv darstellt, um Aussagen über die Koinzidenz von Schilddrüsenerkrankungen und Oesophagusmotilitätsstörungen allgemein zu machen, wurden in dieser Arbeit Untersuchungen an einem grösseren Patientenkollektiv gemacht.

II. BISHERIGER STAND DER ERKENNTNISSE

1. Endemische Untersuchungen über Schilddrüsenerkrankungen

1.1. Die Hyperthyreose und ihre Erscheinungsformen im Salzburger Strumaendemiegebiet

POHL (1976) wertete in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse von 16.643 Schilddrüsenpatienten aus den Jahren 1965 - 1975 aus dem Salzburger Strumaendemiegebiet aus.
Die Diagnose wurde in der ersten Zeit auf Grund der Radiojoduntersuchung mit 24-Stunden-Szintigramm gestellt. Die letzten zwei Jahre wurde die Szintigraphie nach zwei Stunden durchgeführt, verbunden mit einem 2-Stunden-Speicherwert. Die Diagnose "autonomes Adenom" wurde mit Hilfe des Suppressionstests und des TSH-Stimulationstests gesichert. Bei jedem Patienten wurde zusätzlich die ETR und/oder T4 bzw. TBI und die Achillessehnenreflexzeit bestimmt. 1975 wurde auch die T3-RIA, T4-RIA und TSH-RIA bzw. der TRH-TSH-Test eingesetzt.

Es befanden sich unter 16.643 Erstuntersuchungen aus den Jahren 1965 bis 1975 insgesamt 2.838 (17%) Hyperthyreosen, davon:

- 1.315 (46,34%) autonome Adenome,
- 1.361 (47,96%) diffuse und nodöse Hyperthyreosen,
- 88 (3,1%) Hyperthyreosen mit endokriner Ophtalmopathie und
- 74 (2,6%) Hyperthyreosen ohne Struma.

Die Inzidenzrate (Morbidität) für das Bundesland Salzburg betrug 0,70 o/oo bzw. 1:1.420.

1.2. Schilddrüsenerkrankungen in Whickham, einer englischen Gemeinde

TUNBRIDGE et al. (1976) untersuchten 2.779 Leute von Whickham, davon 1.285 Männer (46%) und 1.494 Frauen (54%) mit einem Durchschnittsalter von 47,1 Jahren.

Das Vorkommen von gesicherten Hyperthyreosen betrug 19/1.000 Frauen, stieg aber auf 27/1.000 Frauen an, wenn die möglichen Fälle eingeschlossen werden, verglichen mit 1,6 - 2,3/1.000 Männern.
Im ganzen hatten 1,1% der Einwohner von Wickham eine Hyperthyreose, was auf 1,6% anstieg, wenn die möglichen Hyperthyreosen eingeschlossen werden.
Das Vorkommen von gesicherter Hypothyreose betrug 10/1.000 Frauen, stieg aber auf 15/1.000 Frauen an wenn die möglichen Fälle eingeschlossen werden, verglichen mit weniger als 1/1.000 Männern.
An Hypothyreose litten folglich 0,8% der Leute von Whickham, ansteigend auf 1,1%, wenn mögliche Fälle eingeschlossen werden.

1.3. Vorkommen von Schilddrüsenerkrankungen in Connecticut

BALDWIN et al. (1978) untersuchten 1.544 Patienten vom 18. November 1975 bis 18. November 1976 für eine prospektive Studie über das Vorkommen der Schilddrüsenfunktionsstörungen in Connecticut. Das Patientengut bestand aus Leuten, die zur jährlichen Routineuntersuchung in die Klinik kamen. Ausser neun Patienten mit früher behandeltem Morbus Basedow konnte keiner der Patienten über bestehende Schilddrüsenanomalitäten berichten.

731 Frauen und 723 Männer wurden untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass 5,78% der 1.544 Patienten an einer Schilddrüsenerkrankung litten, davon:

- einfacher Kropf 1,88%
- Morbus Basedow 0,97%
- iatrogene Hyperthyreose 0,1 %
- heisser Knoten 0,58%
- multinodulärer Kropf 0,84%
- Thyroiditis 0,51%
- einzelner kalter Knoten 0,51%
- Hypothyreose 0,39%.

1.4. Schilddrüsenerkrankungen in einer allgemein-internistischen Klinik

Eine retrospektive Analyse von 2.627 Patienten und eine prospektive Analyse von 289 hospitalisierten Patienten (mittleres Alter 57 Jahre) der medizinischen Universitätsklinik in Bern deckte das Vorhandensein einer

euthyreoten blanden Struma bei 33,9% auf (GEISER, 1978).
1,4% der Spitalpatienten litten an einer Hyperthyreose und 0,5% an einer Hypothyreose.

1.5. Schilddrüsenerkrankungen bei älteren Spitalpatienten

ATKINSON et al. (1978) untersuchten 425 hospitalisierte Patienten im Alter über 60 Jahre.
Bei 10 Patienten (2,4%) des Harbor General Hospitals in Los Angeles wurde eine Schilddrüsenerkrankung entdeckt, davon waren 9 (2,12%) hypothyreot und einer (0,23%) hyperthyreot.
HENSCHKE et al. (1977) untersuchte über einen Zeitraum von sechs Jahren 662 Patienten im Glenside Hospital in Südaustralien, einer psychiatrischen Klinik. Die Patienten waren im Alter von 65 Jahren und älter. Hypothyreote Werte wurden in 1,2% der Fälle (8 Patienten) gefunden, hyperthyreote Werte bei 0,76% (5 Patienten).

Da Baden-Württemberg als Struma-Endemiegebiet anzusehen ist, müssen hier etwa Zahlen wie in der Salzburger Studie angenommen werden. Dem entspricht die Untersuchung der Wehrpflichtigen in Baden-Württemberg (SHOMERUS, 1978).
Die Inzidenz einer Schilddrüsenvergrösserung liegt bei 21%. Berücksichtigt man die Zunahme der Struma mit dem Alter, kann man wahrscheinlich innerhalb der Gesamtbevölkerung von einer Strumahäufigkeit von etwa 30% ausgehen (SCHOMERUS, 1978).

2. Schilddrüsenfunktionsstörung und Gastrointestinaltrakt

Die Hyperthyreose kann zu den verschiedenartigsten funktionellen und auch zu morphologischen Veränderungen an den Verdauungsorganen führen (CASTLETON, 1941; HELLESEN, 1969; HOLDSWORTH, 1968; SHIRER, 1933; SIURALA, 1975; THOMAS, 1973; OBERDISSE, 1980).
Eine Appetitssteigerung verbunden mit einer Gewichtsabnahme, durch den Hypermetabolismus bedingt, steht oft im Vordergrund.
Am Verdauungstrakt selbst finden sich eine Steigerung der Motilität sowie Anomalien der Sekretion und der Absorption (CASTLETON, 1941; SHIRER, 1933; THOMAS, 1973; OBERDISSE, 1980).

HOLDSWORTH et al. (1968) untersuchten, ob die Schilddrüsenfunktionsstörung einen Einfluss auf die Magenentleerungsrate hat.
Es wurden 11 Frauen und ein Mann mit Hyperthyreose im Alter zwischen 21 und 68 Jahren (Durchschnittsalter 43 Jahre) und 9 Frauen mit primärer Hypothyreose im Alter zwischen 18 und 64 Jahren (Durchschnittsalter 47 Jahre) vor der Behandlung und drei bis vier Monate nach der Behandlung untersucht.
Die Magenentleerung wurde nach einer modifizierten Methode von GRIFFITH et al. (1966) gemessen. Die durchschnittliche G.E.T.1/2 (Gastric Emptying Half-time) war bei der hyperthyreoten Gruppe 49 Minuten und erhöhte sich nach der Behandlung auf 63 Minuten.
Bei den hypothyreoten Patienten erniedrigte sich die G.E.T.1/2 von 113 Minuten auf 68 Minuten.

SHIRER (1933) untersuchte die Hypermotilität des Gastrointestinaltraktes bei Hyperthyreose. Dabei wurden 42 Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung in der Cleveland Clinic vor und 7 bis 10 Tage nach Thyroidektomie untersucht. Die Untersuchung wurde mit Bariumbrei durchgeführt. Drei Stunden nach Einnahme des Bariumbreis wurden Röntgenbilder angefertigt. Das Ganze wurde nach der Behandlung wiederholt, wobei festgestellt werden konnte, dass in 76% der Fälle die Hypermotilität des Gastrointestinaltraktes sich normalisierte.

Oft kommt es zu einer Häufung der Stuhlentleerung bis hin zu Durchfällen. Es kann auch zu Übelkeit und Erbrechen führen (ROSENTHAL, 1976).

Auch SIURALA et al. (1966) beschäftigten sich mit dem Gastrointestinaltrakt bei Hyperthyreose vor und nach der Behandlung. Das Kollektiv umfasste 42 Patienten, davon 5 Männer und 37 Frauen mit dem Durchschnittsalter von 49 Jahren.
Die Hyperthyreose war geringgradig in 14, mittelgradig in 20 und hochgradig in 8 Fällen.
Die bioptische Untersuchung der Magenschleimhaut ergab in fast 80% der Fälle gastritische Veränderungen, von der Oberflächengastritis bis zur schweren chronisch atrophischen, letztere verbunden mit kompletter Achlorhydrie.

SEINO et al. (1976) beschreiben bei der Hyperthyreose eine Hypergastrinämie.
CHRISTENSEN et al. (1964) untersuchten den BER (basic electrical rhythm) des Duodenum bei Normalpersonen und bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen. Sie untersuchten 37 Personen die keine Anzeichen von Gastrointestinal- oder Schilddrüsenerkrankung hatten. Ausserdem wurden 24 Patienten untersucht, die zur Klärung der Schilddrüsenfunktion in die Klinik eingewiesen wurden.
Untersucht wurde mit einer Elektrode, die spontane elektrische Aktivitäten des Duodenums aufzeichnet. Herausgefunden wurde eine konstante Sinuskurve, die langsame Duodenumkurve oder BER = basaler elektrischer Rhythmus und unregelmässige Ausbrüche von schnellen Spikes, vergesellschaftet mit segmentalen Duodenumkontraktionen. Die Durchschnittsfrequenz der BER bei 37 Gesunden war 11,73 Zyklen/min. Die Rhythmusfrequenz der 24 Schilddrüsenpatienten streute weit und zeigte einen geschlossenen positiven Zusammenhang mit dem Grad der funktionellen Schilddrüsenaktivität, bestimmt durch standardisierte klinische Indices der Schilddrüsenfunktion.

Eine spätere Untersuchung (CHRISTENSEN, 1966) ergab bei der Hypothyreose eine Frequenz von 10,0 Zyklen/min, bei der Hyperthyreose eine Frequenz von über 13 Zyklen/min und geht nach der Behandlung auf annähernd normale Werte zurück.

3. Schilddrüsenfunktionsstörung und Oesophagus

FISCHER et al. (1965) untersuchten die Oesophagusmotilität bei neuromuskulären Erkrankungen. Ihr Patientengut bestand aus 38 Männern und 4 Frauen im Alter zwischen 20 und 82 Jahren.
Patienten mit den verschiedensten neurologischen Erkrankungen, unter anderem auch ein Patient mit thyreotoxischer Myopathie, wurden mit Hilfe der Dreipunktmanometrie untersucht, wobei sich herausstellte, dass dieser Patient eine Dysphagie mit diffusem Oesophagusspasmus und 40% spontane Wellenaktivität aufwies.

MESHKINPOUR et al. (1979) untersuchten die motorische Funktion des Oesophagus bei Morbus Basedow.
Die Patientengruppe bestand aus 4 Männern und 6 Frauen im Alter von 20 bis 61 Jahren (Durchschnittsalter 33,8 Jahre). Sie zeigten alle folgende Merkmale:
1. klinische Manifestation der Hyperthyreose,
2. diffuse Struma,
3. thyreotoxische Ophtalmopathie,
4. erhöhtes T4, T3 und T3RU und
J123 uptake im hyperthyreoten Bereich.
Fünf der Patienten wurden nachuntersucht nachdem sie den euthyreoten Zustand erreichten.
15 im Alter vergleichbare Patienten dienten als Kontrollkollektiv. Keiner von ihnen zeigte eine Oesophagus- oder gastrointestinale Erkrankung in seiner Vorgeschichte.
Die Patienten wurden einer Dreipunktmanometrie unterzogen. Es wurde der Ruhedruck des oberen und unteren Oesophagussphinkters, die Amplitude, Zeit und Geschwindigkeit der peristaltischen Kontraktionen des Corpus oesophagi und die Anzahl der sich wiederholenden und simultanen Kontraktionen gemessen, wobei sich ein signifikanter Anstieg der Kontraktionsgeschwindigkeit bei der Basedow Erkrankung, verglichen mit den Kontrollpersonen, feststellen liess.
Bei einer Wiederholungsstudie waren bei 5 Basedow Patienten, die nach einer J131 Behandlung euthyreot wurden, die gemessenen Parameter gleichgeblieben, ausser der Geschwindigkeit der peristaltischen Kontraktionen. Der Wert für diese Messung erniedrigte sich auf jene der Kontrollpersonen.

MESHKINPOUR (1979) schloss daraus, dass
1. die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Oesophaguskontraktionen bei der Thyreotoxikose zunimmt und
2. Schilddrüsenhormone eine physiologische Rolle in der Kontrolle der Oesophagusmotorik spielen.

CHRISTENSEN (1967) beschäftigte sich mit der Oesophagusmanometrie bei Patienten mit Myxödem, um Veränderungen in der visceralen Muskelfunktion bei dieser Krankheit festzustellen.

Er untersuchte dazu 5 Normalpatienten im Alter zwischen 23 und 26 Jahren, und 5 Patienten mit Myxödem im Alter zwischen 23 und 69 Jahren.
Es wurden Amplitude, Dauer und Fortpflanzungsgeschwindigkeit der peristaltischen Kontraktionen längs des Oesophagus analysiert.
Bei 4 der 5 Patienten mit Myxödem war die peristaltische Wellenamplitude im distalen Teil des Oesophagus erniedrigt, aber im proximalen Teil normal. Die peristaltische Wellendauer war im distalen Teil verlängert aber normal im proximalen. Bei allen Patienten mit Myxödem war die peristaltische Wellengeschwindigkeit im distalen Teil erniedrigt und im proximalen normal.
Das Normalkollektiv zeigte normale Werte.
3 der Patienten mit Myxödem, die nach Behandlung noch einmal untersucht wurden, zeigten eine normale Funktion des Oesophagus.

Ein Synergismus zwischen Schilddrüsenhormonen und Katecholaminen wurde in der Literatur beschrieben (LEVEY, 1971; MURRAY, 1959; SPAULDING, 1975). Jedoch ist der Mechanismus mit dem diese Hormone auf die Oesophagusmotorik Einfluss nehmen noch nicht bekannt.
Schluckstörungen bei primären Muskelkrankheiten kommen vor, so zum Beispiel bei der Myotonia dystrophica (Curshmann-Steinert) und der Myasthenia gravis (WIENBECK, 1976).
Bei diesen Erkrankungen wurde zudem ein gehäuftes Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen beschrieben (INGBAR, 1974; LABHART, 1971; STANBURY, 1954).
Die Myotonia dystrophica ist eine autosomal dominante Erbkrankheit mit gestörter Entspannungsfähigkeit und Schwund der Skelettmuskulatur (POLGAR, 1972) und Störungen der Struktur und Funktion der glatten Muskulatur.
Im Bereich des Magen-Darm-Traktes ist eine Beteiligung des Oesophagus am häufigsten.
Die Myasthenia gravis beruht auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung. Ein häufiges Symptom ist die Dysphagie, die in 63% der Fälle auftritt.

Grundsätzlich erscheint es deswegen nicht abwegig, einen Zusammenhang zwischen Achalasie und Schilddrüsenerkrankungen anzunehmen.

4. Schilddrüsenfunktionsstörung und Achalasie

SCHOMERUS et al. (1978) untersuchten 11 Patienten mit manifester behandlungsbedürftiger Achalasie im Alter zwischen 35 und 65 Jahren. Bei allen Patienten wurden die in-vitro-Parameter der Schilddrüsenfunktion bestimmt. Bei 10 Patienten wurde ein Radiojodtest gemacht.
Bei 5 Patienten wurde ein Thyroliberintest durchgeführt.
Dabei fand sich bei 4 der 11 Patienten ein autonomes Adenom der Schilddrüse, in 4 Fällen eine Dysthyreose ohne Nachweis eines Adenoms und in einem Fall eine Struma mit Schilddrüsenunterfunktion. Nur 2 Patienten waren euthyreot.
Dabei ist der auffallendste Befund das häufige Auftreten autonomer Schilddrüsenadenome geringer klinischer Symptomatik in der Patientengruppe. Dieses Zusammentreffen lässt sich nicht mit der Häufigkeit beider Erkrankungen erklären.
Von 72.000 Patienten, die in den Jahren 1966 bis 1974 in der Chirurgischen Klinik in Tübingen operiert wurden, hatten 169 ein Schilddrüsenadenom. Dies entspricht innerhalb dieser Patientengruppe einer Inzidenz von 1:400 oder 0,25%. Die Inzidenz einer Schilddrüsenvergrösserung bei Wehrpflichtigen in Baden-Württemberg liegt bei 21%. Berücksichtigt man die Zusahme der Struma mit dem Alter, kann man wahrscheinlich innerhalb der Gesamtbevölkerung von einer Strumahäufigkeit von etwa 30% ausgehen. In der Medizinischen Poliklinik in Tübingen wird bei etwa 1 bis 2% der Strumaträger ein autonomes Adenom diagnostiziert (SCHERBAUM, 1978). Dies entspräche in der allgemeinen Bevölkerung einer Inzidenz von 0,3 bis 0,6%, was gut mit der Inzidenz innerhalb der Patientengruppe der Chirurgischen Klinik übereinstimmt.

In der von SCHOMERUS et al. (1978) untersuchten Patientengruppe fand sich bei 4 von 11, also in 36% der Fälle ein autonomes Adenom. Die Inzidenz liegt daher in dieser kleinen Gruppe etwa 100-mal höher als in dem Patientengut insgesamt zu erwarten wäre. Hinzu kommt, dass weitere 5 Patienten andere Schilddrüsenfunktionsstörungen aufwiesen.
Da die von SCHOMERUS et al. (1978) untersuchte Patientengruppe von 11 Personen nur ein kleines Kollektiv darstellt, um Aussagen über die Koinzidenz von Schilddrüsenerkrankungen zu machen, wurden in dieser Arbeit Untersuchungen an einem grösseren Patientengut unternommen.

III. PATIENTEN UND METHODIK

1. Patienten

Das Patientengut bestand aus 24 Frauen und 30 Männern im Alter zwischen 14 und 81 Jahren mit bekannter Achalasie der Cardia.
Bei 30 Patienten erfolgte zu einem Zeitpunkt vor der Untersuchung eine Kardiomyotomie. 10 Patienten haben sich ein oder zweimal einer Dehnungsbehandlung unterzogen. Bei den restlichen Patienten ist eine Therapie nicht bekannt.

2. Methode

Bei jedem Patienten wurde ein Fragebogen zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen ausgefüllt.
Im einzelnen enthielt der Fragebogen folgende Punkte:
Allgemeine Vorgeschichte:

1. Schilddrüsenkrankheiten in der Familie?
2. Frühere eigene Schilddrüsenerkrankung?
3. Änderung des Körpergewichts?
4. Änderung des Appetits?
5. Änderung des Stuhlgangs?
6. Temperaturempfindlichkeit?
7. Änderung der Hautbeschaffenheit?
8. Auftreten von Herzbeschwerden?
9. Innere Unruhe?
10. Nervosität?
11. Stimmungslabilität?
12. Änderung der körperlichen Leistungsfähigkeit?

Lokola Beschwerden:

1. Klossgefühl?
2. Halsdruck?
3. Schluckbeschwerden?
4. Luftnot?
5. Schmerzen in der Schilddrüsengegend?
6. Heiserkeit?

Der Allgemeinbefund umfasste folgende Punkte:

1. Grösse.
2. Gewicht.
3. Blutdruck.
4. Pulsfrequenz.
5. Hautbeschaffenheit.
6. Tremor.
7. Halsumfang.

Ausserdem wurde ein Schilddrüsenszintigramm erstellt.
An Schilddrüsen-in-vitro-Testen wurden folgende gemacht:

1. T3-in-vitro-Test.
2. Thyroxin.
3. Index für freies T4 (FT4).

Als 4. Test wurde der Thyroliberintest (TRH-Test) gemacht.

Der T3-in-vitro-Test wurde mit dem Res-O-Mat® T3 Testbesteck der Firma Byk-Mallinckrodt, zur Bestimmung der T3-Bindungskapazität des thyroxinbindenden Globulins im Serum, gemacht, ausgedrückt in Hamolsky-Einheiten, wobei ein empirischer Zusammenhang TBI = 55 ./. Hamolsky-Einheiten : 40 besteht.
Die Normalwerte liegen bei Männern zwischen 12 und 17%, bei Frauen zwischen 11 und 16%.
Das Gesamt-T4 wurde mit dem Res-O-Mat® T4 Testbesteck der Firma Byk-Mallinckrodt, zur Bestimmung des Gesamtthyroxins im Serum als kompetitive Protein-Bindungsanalyse bestimmt.
Die Normalwerte liegen zwischen 7 und 11 µg%.
Der Index für freies T4 wird in der Medizinischen Klinik in Tübingen nach der Formel Index FT4 = T4 x 40 : 50 ./. Hamolsky-Einheiten berechnet. Die Normalwerte liegen zwischen 6,4 und 11,6.
Beim TRH-Test wurde 1 ml Antepan® 400 (400 µg Protirelin) mit 9 ml physiologischer NaCl-Lösung über 5 Minuten langsam intravenös appliziert. Blut wurde zum Zeitpunkt 0, 30, 120 min abgenommen.
Die Bestimmung von Thyreotropin in menschlichem Serum nach dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse wurde mit dem RIA-gnost® hTSH-Besteck der Behringwerke AG durchgeführt. Das verwendete hTHS ist gegen hTSH MRC 68/38 geeicht. 1 µg hTSH entspricht 3,2 µE hTSH MRC 68/38.

In Deutschland wird im allgemeinen die zweite Blutabnahme 30 min nach der intravenösen Injektion des TRH vorgenommen (WENZEL, 1979). Dieser Zeitpunkt entspricht der grössten Häufigkeit des TSH-Gipfels (WAGNER, 1977; WENZEL, 1977).
An der Medizinischen Klinik Tübingen wird eine dritte Blutabnahme 120 min nach intravenöser Injektion des TSH vorgenommen. Dabei sollte der Ausgangswert annähernd erreicht werden. Wenn dies nicht der Fall ist, so kommen mehrere Gründe in Frage:

1. Das Maximum wurde nach 30 min noch nicht erreicht; der Maximalwert liegt also höchstwahrscheinlich höher. Dies ist oft der Fall bei älteren Patienten mit Cerebralsklerose, bei Patienten mit Anorexia nervosa oder bei Psychopharmakaeinnahme.
2. TSH wird verzögert abgebaut.
3. Man muss ausserdem die Relation zum 30 min Anstieg beachten. Ist dieser sehr gross, so wird TSH auch weniger rasch abgebaut.

Mit 400 mg TRH können falsch-negative Werte vermieden werden, die bei der submaximalen Dosis von 200 mg, die zwar genügt, bei fast allen euthyreoten Personen eine Hyperthyreose auszuschliessen, in Einzelfällen jedoch möglich sind (SAWIN, 1976; WENZEL, 1977).
Die Normwerte sind Erfahrungswerte, die in der Medizinischen Klinik in Tübingen folgendermassen gedeutet werden:
Der 30 min-Wert sollte auf mindestens den doppelten basal-Wert ansteigen. Der basal-Wert sollte zwischen 3 und 7 μ E/ml Serum liegen.

Da die Medizinische Klinik Tübingen das Einzugsgebiet eines Kropfendemiegebietes mit häufigen Schilddrüsenfunktionsstörungen ist, wurde ein Kontrollkollektiv von 29 altersmässig vergleichbaren Patienten, die keine Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung zeigten und wegen anderen von der Schilddrüse unabhängigen Krankheiten in der Klinik behandelt wurden, untersucht.

IV. ERGEBNISSE

1. Aufteilung des Patientenkollektivs

Aufgrund des TRH-Testes wurde folgende Einteilung der 54 Patienten in Gruppen unterschiedlicher Schilddrüsenfunktion gemacht:

- Als normal wurden diejenigen angesehen, die mindestens einen Anstieg des TSH auf den doppelten Ausgangswert erreichten.
- Als pathologisch wurden Patienten angesehen, die keinen Anstieg nach 30 min auf das Doppelte des Ausgangswertes zeigten. Es wurden damit auch Grenzwerte zum pathologischen Kollektiv gezählt.

Daraus ergab sich ein Kollektiv von 35 Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion und 19 Patienten (35,1%) mit gestörter Schilddrüsenfunktion.
Unter den Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion befanden sich 14 weibliche und 21 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 49,6 Jahren ($s=\pm$ 16,28).
Die Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion unterteilten sich in 9 männliche und 10 weibliche Patienten im Durchschnittsalter von 58,47 Jahren ($s=\pm$ 13,31).

2. Auswertung des Fragebogens

Der Fragebogen wurde von 49 Patienten ausgefüllt. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 1, 2 und 3 zusammengefasst, wobei die Nummern der einzelnen Punkte aus Tabelle 1 den Nummern auf Tabelle 2 und 3 entsprechen.
Allein aufgrund des Fragebogens kann nicht auf eine Hyperthyreose oder Hypothyreose geschlossen werden. Die Angaben der Patienten mit normalem und pathologischem TRH-Test unterscheiden sich nicht signifikant.

Tab. 1: Auswertung des Fragebogens

Allgemeine Vorgeschichte

1. Schilddrüsenkrankheit in der Familie	5	(2,0%)
2. Frühere eigene Schilddrüsenkrankheit	0	
3. Änderung des Körpergewichts	0	
4. Änderung des Appetits	0	
5. Änderung des Stuhlgangs	0	
6. Temperaturempfindlichkeit	2	(0,8%)
7. Änderung der Hautbeschaffenheit	2	(0,8%)
8. Auftreten von Herzbeschwerden	10	(4,0%)
9. Innere Unruhe	4	(1,6%)
10. Nervosität	31	(12,7%)
11. Stimmungslabilität	2	(0,8%)
12. Änderung der körperlichen Leistungsfähigkeit	14	(5,7%)

Lokale Beschwerden

1. Klossgefühl	11	(4,5%)
2. Halsdruck	8	(3,2%)
3. Schluckbeschwerden	30	(12,0%)
4. Luftnot	6	(2,4%)
5. Schmerzen in der Schilddrüsengegend	1	(0,4%)
6. Heiserkeit	0	

lfd. Nr.	Alter	Geschlecht	Allgemeine Vorgeschichte	Lokale Beschwerden	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BM	Pulsfrequenz	Haut	Tremor	Halsumfang (cm)	T3-Test (% nach Hamolsky)	Thyroxin (µG T4/100 ML Serum)	FT4	TRH-Test (UIU TSH/ML Serum) basal	30 min	120 min	SD-Szintigramm
1	65	w	8,12		162	80	120/90	80	-	-	40	15	9	9	5	11	7	
2	14	m			164	45	120/90	68	-	-	33	21	6	7,1	6	20	9	o.B.
3	41	w	6,9,10		165	65	130/90	84	+	+	35	15	8	8	6	15	8	o.B.
4	43	m	7,10,12	3	170	72	130/80	80	+	-	37	16	8	8,2	6	17	7	o.B.
5	44	w			165	50	110/80	80	-	-	31	13	10	9,5	5	17	9	o.B.
6	69	w	12			54	140/90	72	-	-	33	17	8	8,4	5	11	11	o.B.
7	46	m	8,10	1,2,3	168	76	160/110	80	-	-	40	18	6	6,5	4	12	5	rechts warmer Knoten möglich
8	37	m	10	1,2,3	193	80	120/90	72	-	-	38	20	6	6,9	7	20	14	Struma diffusa
9	66	m		3	163	70		80	-	-	39	15	9	9	6	20	14	leicht vergrössert
10	45	m	10	1,3	174	86			-	-	44	15	6	6	4	18	-	Struma diffusa
11	62	m	10		167	71	130/90	72	-	-	41	16	6	6,2	4	10	7	o.B.
12	61	w	1,8,10, 11,12	1,2,3,4	174	85	120/80	80	+	+	40	14	5	4,9	7	14	8	Zust.n.Strumektomie kein Rezidiv
13	30	m	8,10		168	62	120/80	64	-	-	37	20	5	5,7	6	12	8	o.B.
14	65	w	8,9,10	1,4	165	60	150/90	100	-	-	36	14	10	9,8	5	10	7	Struma Grad 1
15	80	m	6,10,12	3	183	83	140/80	80	-	+	41	14	7	6,8	5	10	6	Struma diffusa
16	42	m	10	3	173	65	130/90	80	-	-	36	20	8	9,1	5	10	6	o.B.
17	79	m			178	84	130/80	100	-	-		17	11	11,6	5	10	7	rechter Lappen deformiert langgezogen
18	74	m	10		168	60	120/80	68	-	-	41	16	3	3	7	16	8	warmer bis heißer Knoten rechts
19	64	m		1,2	169	60	140/90	88	-	-	38	20	8	9,1	4	10	7	autonomes Adenom ?
20	51	m		3	176	78	140/110	76	-	-	41	19	5	5,6	5	11	6	Struma diffusa
21	36	m	9,10,12	3	163	62	105/70	68	-	-	38	21	5	5,9	6	21	9	o.B.
22	43	w	8	1,2,3, 4,5	160	65	135/70	96	-	-		18	5	5,4	2	12	8	o.B.
23	50	w			168	75	120/80	60			38	17	6	6,3	6	18	8	
24	50	w			183	82	120/65	75			41	19	7	7,8	15	10	5	
25	45	w										18	12	13	3	11	4	
26	36	m					130/70	70				21	5	5,9	13	14	5	
27	69	w	8,10,12	3	165	70	130/70	80	-	-	40	14	7	6,8	3	9	5	warme+kalte Knoten
28	27	w	10	1,3	169	61	120/80	76	-	-	36	12	8	7,4	4	9	6	o.B.
29	65	m	7,12	3	179	72	80/40	60	-	-	39				3	8	5	Struma diffusa
30	43	m										21	6	7,1	2	8	5	o.B.
31	50	w					140/80	68				16	8	8,2	2	7	4	Struma diffusa
32	41	w	10		165	70	120/80	92	-	-		15	6	6,9	3	7	5	retrosternale Struma ?
33	31	m	10	3	177	65	130/90	72	-	+		22	11	13,3	5	12	7	
34	61	w	10,12	3	160	65	150/90	80	-	-	39	14	7	6,8	6	25	9	
35	24	m	10	3	183	79	140/90	64	+	-	43	22	4	4,8	6	24	12	

Tab. 2: Auswertung des Fragebogens, Allgemeinbefund, Szintigramm und in-vitro-Teste der Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion.

lfd. Nr.	Alter	Geschlecht	Allgemeine Vorgeschichte	Lokale Beschwerden	Größe (cm)	Gewicht (kg)	RR	Pulsfrequenz	Haut	Tremor	Halsumfang (cm)	T3-Test (% nach Hamolsky)	Thyroxin (UG T4/100 ML Serum)	FT4	TRH-Test (UIU TSH/ML Serum) basal	30 min	120 min	SD-Szintigramm
36	68	m		3	162	56	110/70	60	-	-	38	17	6	6,3	7	11	8	gering diffus vergrössert
37	63	m	10,12	3,4	168	55	160/90	48	-	+	36	19	8	10	5	9	6	o.B.
38	61	m	9		180	80	130/100	88	+	+	40	14	9	8,8	4	7	5	o.B.
39	66	w	8,10,11	3	164	72	180/120	80	+	-	35	15	9	9	4	7	5	o.B.
40	41	w	1,8,10		162	62	130/90	76	-	-	36	18	7	7,6	4	7	5	leicht vergrössert
41	61	w	10	1,2,3	159	57	130/85	64	-	-	34	15	7	7	5	8	6	autonomes Adenom ?
42	53	m	1,10	3	176	74	120/80	64	-	-	39	14	9	8,8	5	8	-	Struma Grad 1
43	41	m	10,12	3,4	172	62	100/70	72	-	-	39	17	6	6,3	5	8	6	
44	36	m	10	3	176	90	130/80	72	-	-	42	18	7	7,6	5	8	6	o.B.
45	52	w	1,8,10,12	1,2,3	157	50		84	-	+	34	11	11	10	6	9	6	o.B.
46	66	w	10		168	70	160/85	80	-	-	37	13	10	9,5	5	7	6	leicht vergrössert
47	56	w										22	8	9,7	4	5	6	o.B.
48	80	w	10,12	3	152	50	180/100	80	-	+	38	16	11	11,3	4	5	5	Struma nodosa/kalte und warme Bezirke
49	50	m	1	3	168	80			-	-	44	16	9	9,2	5	6	5	o.B.
50	45	m	10	1,2,3	198	97	140/100	60	-	-	43	24	6	7,7	5	5	5	o.B.
51	65	w						60				17	6	6,3	5	6	5	Struma diffusa
52	48	w					130/70	84				19	10	11,1	5	5	6	
53	78	w			166	54	150/85	68				20	8	9,1	4	4	4	gering vergrössert
54	81	w	10,12	3,4	155	55	160/100	64	-	+	35	18	15	16,2	5	4	5	o.B.

Tab. 3: Auswertung des Fragebogens, Allgemeinbefund, Szintigramm und in-vitro-Teste der Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion.

3. Auswertung des Allgemeinbefundes

Die Daten fehlen bei 10 Patienten (6 normale und 4 pathologische). Die einzelnen Daten sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst. Ein Vergleich des Allgemeinbefundes zwischen Patienten mit normaler und gestörter Schilddrüsenfunktion zeigt Tabelle 4.

	Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion	Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion	Signifikanz
feucht/warme Haut	4/29 (13,8%)	2/15 (13,3%)	n.s.
Tremor	4/29 (13,8%)	5/15 (33,3%)	$p < 0,05$
Durchschnittsgrösse (cm)	n = 30 170,57 ± 7,98	n = 16 167,69 ± 11,27	n.s.
Durchschnittsgewicht (kg)	n = 31 69,42 ± 10,5	n = 16 66,5 ± 14,5	n.s.
durchschnittliche Blutdruckwerte (mm Hg)	n = 31	n = 15	
systolisch:	128,06 ± 14,98	140,67 ± 23,74	
diastolisch:	82,74 ± 12,9	88,33 ± 13,97	
durchschnittliche Pulsfrequenz (Schläge/min)	n = 32 77,03 ± 10,32	n = 17 70,82 ± 11,02	n.s.
durchschnittlicher Halsumfang (cm)	n = 27 38,33 ± 3,06	n = 15 38,0 ± 3,18	n.s.

Tab. 4: Vergleich des Allgemeinbefundes zwischen Patienten mit normaler und gestörter Schilddrüsenfunktion. Die Signifikanz wurde mit dem t-Test geprüft.

4. Auswertung der in-vitro-Teste

Ein Vergleich der in-vitro-Teste zwischen Patienten mit normaler und gestörter Schilddrüsenfunktion zeigt Tabelle 5.

	Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion	Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion	Signifikanz
T3-in-vitro-Test (% nach Hamolsky)	n = 34 17,21 ± 2,86	n = 19 17,0 ± 3,11	n.s.
Thyroxin (µg%)	n = 34 7,09 ± 2,11	n = 19 8,53 ± 2,27	$p < 0,05$
Index für freies T4 (FT4)	n = 34 7,5 ± 2,22	n = 19 9,03 ± 2,31	$p < 0,05$
basales TSH (E/ml Serum)	n = 35 4,7 ± 1,57	n = 19 4,84 ± 0,76	

Tab. 5: Vergleich der in-vitro-Teste zwischen Patienten mit normaler und gestörter Schilddrüsenfunktion. Die Signifikanz wurde mit dem t-Test geprüft.

4.1. T3-in-vitro-Test

Beim T3-in-vitro-Test war ein Durchschnittswert von 17,13% nach Hamolsky (s=± 2,92) gegeben.
Das Histogramm aller Patienten (Abb. 1) zeigt, dass die Werte normal verteilt und mit der Streubreite der Normalwerte gut in Deckung zu bringen sind.
Die grösste Gruppe liegt im Normalbereich. Keiner liegt unterhalb des Normalbereiches, jedoch liegt eine grössere Gruppe darüber. Keiner der Werte liegt also im hyperthyreoten Bereich, aber ein grosser Teil hat hypothyreoten Charakter.
Bei 34 Normalpatienten war der Durchschnittswert 17,21% nach Hamolsky (s=± 2,86), bei 19 pathologischen Patienten 17,0% nach Hamolsky (s=± 3,11). Da Varianzhomogenität bestand und die Werte einer Normalverteilung folgten, konnte der t-Test gemacht werden, der negativ ausfiel. Es ist also kein signifikanter Unterschied zwischen pathologischen und normalen Patienten vorhanden.

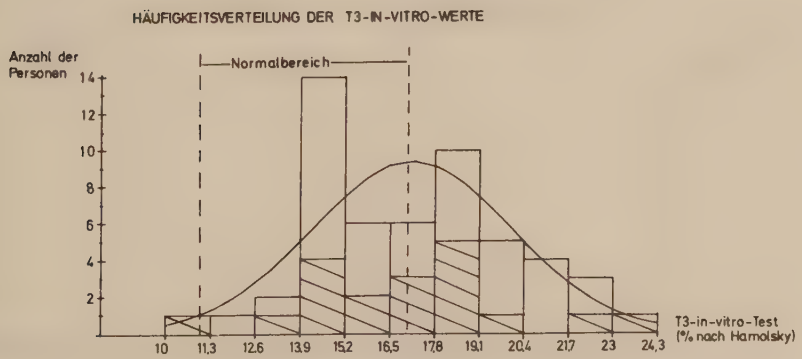

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der T3-in-vitro-Werte.
Die Schraffierung stellt den Anteil der Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion dar.

4.2. Thyroxin

Der Durchschnittswert des Thyroxins betrug 7,6 µg% (s=± 2,26). Das Histogramm aller Patienten (Abb. 2) zeigt eine normale Verteilung. Die Werte sind mit der Streuweite der Normalwerte gut in Deckung zu bringen. Den höchsten Anstieg zeigt die Gruppe zwischen 6 und 7 µg%, 1 µg% unterhalb des Normalbereiches.
Es liegen mehr Werte unterhalb des Normalbereiches als oberhalb. Es besteht also eher die Tendenz zu hypothyreoten Werden als zu hyperthyreoten.
Bei 34 Normalpatienten war der Durchschnittswert 7,09 µg% (s=± 2,11), bei 19 pathologischen Patienten 8,53 µg% (s=± 2,27). Da Varianzhomogenität bestand und die Werte einer Normalverteilung folgten, konnte der t-Test gemacht werden. Es war ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ vorhanden. Die pathologische Gruppe hat im Durchschnitt höhere Werte, also eher die Tendenz zu hyperthyreotem Charakter, die aber noch im Normalbereich liegen.

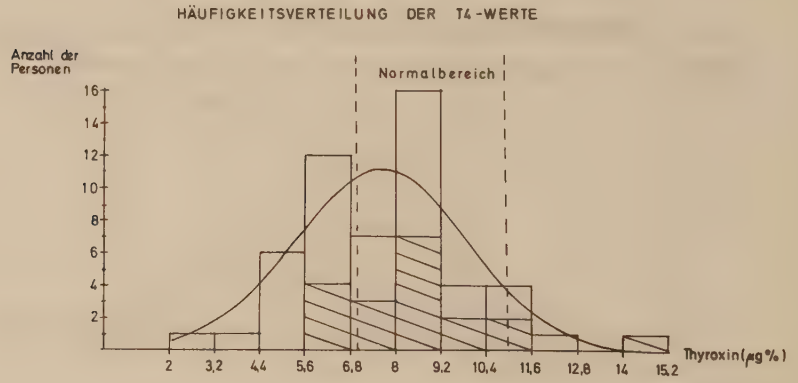

Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der T4-Werte.
Die Schraffierung stellt den Anteil der Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion dar.

4.3. Index für freies T4 (FT4)

Der Index für freies T4 (FT4) betrug im Durchschnitt 8,05 (s=± 2,35). Das Histogramm aller Patienten (Abb. 3) zeigt, dass die Werte normal verteilt und mit der Streuweite der Normalwerte gut in Deckung zu bringen sind.
Der höchste Anstieg liegt zwischen 5,2 und 6,3 unterhalb des Normalbereiches.
Es liegen mehr Werte unterhalb als oberhalb des Normalbereiches. Auch hier besteht eher die Tendenz zu hypothyreoten als zu hyperthyreoten Werten.
Bei 34 Normalpatienten war der durchschnittliche Wert 7,5 (s=± 2,22), bei 19 pathologischen Patienten 9,03 (s=± 2,31). Da Varianzhomogenität bestand und die Werte einer Normalverteilung folgten, konnte der t-Test gemacht werden, wobei ein signifikanter Unterschied von p 0,05 bestand. Die pathologische Gruppe hat im Durchschnitt höhere Werte, also eher hyperthyreoten Charakter, die aber noch im Normalbereich liegen.

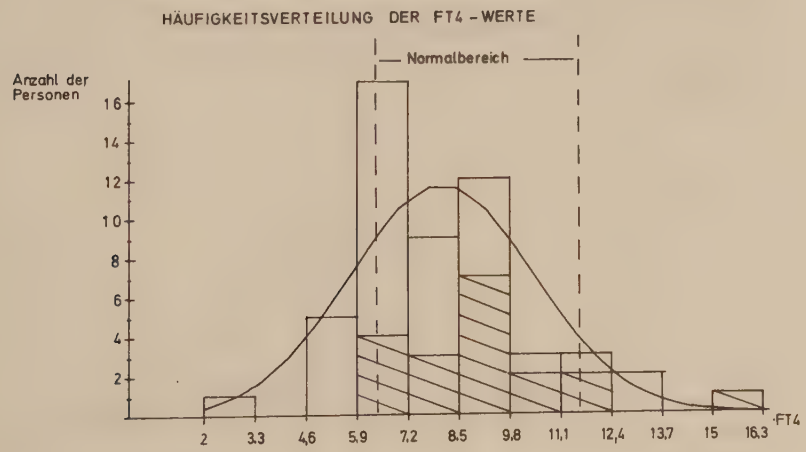

Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der FT4-Werte.
Die Schraffierung stellt den Anteil der Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion dar.

4.4. TRH-Test

Das basale TSH war im Durchschnitt 4,75μE/ml Serum (s=± 1,29).
Das Histogramm aller Patienten (Abb. 4) zeigt eine normale Verteilung, wobei die Werte mit der Streuweite der Normalwerte gut in Deckung zu bringen sind.
Bei 35 Normalpatienten war der Durschnittswert 4,7μE/ml Serum (s=± 1,57), bei 19 pathologischen Patienten 4,84μE/ml Serum (s=± 0,76). Es bestand keine Varianzhomogenität, so dass der t-Test nicht gemacht werden konnte. Die Durchschnittswerte lagen sowohl bei den pathologischen als auch bei den normalen Patienten im Normbereich.

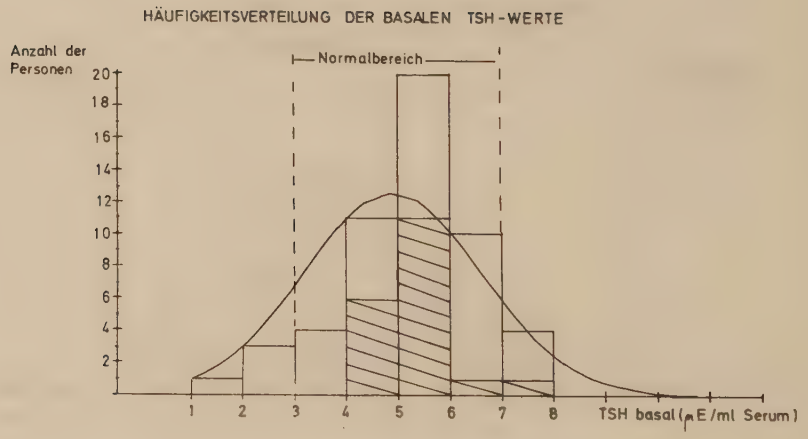

Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der basalen TSH-Werte.
Die Schraffierung stellt den Anteil der Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion dar.

4.5. Zusammenfassung der in-vitro-Teste

Bei einem Patienten deuten die Parameter der in-vitro-Teste auf eine Hyperthyreose hin.
Thyroxin und FT4 sind erhöht und der TRH-Test zeigt keinen Anstieg.
Das Szintigramm zeigt jedoch keine Besonderheit. Ein Tremor ist zwar zu beobachten, aber die anderen klinischen Befunde zeigen keine Hinweise, welche auf eine Hyperthyreose schliessen könnten.

Betrachtet man allein die Parameter des Thyroxin und FT4, so fällt ausserdem auf, daß 8 Patienten erniedrigte Werte und 5 Patienten Grenzwerte aufweisen und damit hypothyreot erscheinen, wobei aber nur einer beim TRH-Test einen Grenzfall darstellt, der auf eine Hypothyreose hinweisen könnte, und einer sogar einen nur schwachen Anstieg zeigt.
Die restlichen 13 Patienten zeigen einen normalen TRH-Test.
Die restlichen Befunde zeigen keinerlei pathologische Hinweise.

5. Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv von 29 Patienten zeigte einen negativen TRH-Test bei 37% der Patienten, wobei auch hier Grenzwerte zu den negativen Werten hinzugezählt wurden.

V. DISKUSSION

Das Ziel dieser Untersuchung war es, festzustellen, ob die hohe Koinzidenz von Hyperthyreose und Achalasie, wie sie bei SCHOMERUS et al. (1978) festgestellt wurde, auch bei einem grösseren Kollektiv besteht.
Bei unserer Untersuchung hatten wir einen relativ hohen Prozentsatz von 35,1% negativer TRH-Testen, Grenzwerte miteinbezogen. Es war aber nur eine deutliche Hyperthyreose auszumachen, die in drei Testen hyperhyreote Werte zeigte.
Da die Medizinische Klinik in Tübingen jedoch das Einzugsgebiet eines Kropfendemiegebietes ist, wurde ein Kontrollkollektiv hinzugezogen, wobei ein Prozentsatz von 37% negativer TRH-Teste festgestellt wurde, auch hier Grenzwerte miteinbezogen.
Die hohe Koinzidenz von Hyperthyreose und Achalasie in der Untersuchung von SCHOMERUS et al. (1978) ist möglicherweise durch einen Stichprobenfehler bedingt, denn wenn sie so gross wäre, müsste sie in unserem Patientengut von 54 Personen deutlicher herauskommen.
Tatsächlich zeigt sich eine niedrigere Inzidenz, die etwa der Population der Medizinischen Klinik in Tübingen entspricht, wie das Kontrollkollektiv zeigt.
Nun stellt sich jedoch die Frage, weswegen wir einen so grossen Anteil an negativen TRH-Testen haben.
Extrathyroidale Störfaktoren gibt REINWEIN (1979) in seiner Veröffentlichung für den TRH-Test an (BIERWIRTH, 1979; REINWEIN, 1980; WENZEL, 1979):

- Hypercorticismus
- Morbus Cushing
- Akromegalie
- Endogene Depression
- Anorexia nervosa
- Schwere Allgemeinerkrankungen
- Schwere Niereninsuffizienz
- Leberzirrhose
- Hohes Alter
- Pseudohypoparathyreoidismus
- D-Thyroxin

- L-Dopa
- Acetylsalicylsäure
- Corticoide
- Bromocryptin
- Cyproheptadin
- Testosteron

Die Interaktionen vieler Medikamente mit der Wirkung von TRH sind noch wenig geklärt (REINWEIN, 1979). REINWEIN (1979) gibt an, dass der TRH-Test als Screening-Methode vor allem im Strumaendemiegebiet (STUDER, 1978) nicht gilt. Hier sei die diagnostische Signifikanz für die Differentialdiagnose einer Hyperthyreose vermindert, denn 20% der Patienten mit blanden Strumen haben einen negativen TRH-Test ohne hyperthyreot zu sein (EMRICH, 1977/1978).
REINWEIN et al. (1979) fanden bei einem vorwiegend endokrinologischen Krankengut in 25% der Fälle einen "falsch" negativen TRH-Test (BIERWIRTH, 1979).
EMRICH (STUDER, 1978) erwähnt in seiner Arbeit, dass sich bei euthyreoten Strumen ohne autonomes Adenom in 10 bis 20% der Fälle ein negativer TRH-Test findet, so dass bei fraglichem, szintigraphischem Befund ein negativer TRH-Test nicht in jedem Fall für ein autonomes Adenom spricht. Nach HESCH et al. (1975) weisen 20% der "euthyreoten" Strumen einen negativen TRH-Stimulationstest auf. Dass der TRH-Test bei der derzeitigen Bestimmungsmethode für TSH auch bei normalen Hormonkonzentrationen im Blut negativ sein kann, erwähnt EMRICH et al. (1977) in seiner Veröffentlichung. Hierfür gibt es inzwischen eine Reihe von Beobachtungen (CLIFTON-BLIGH, 1974; EMRICH, 1975; RIDGWAY, 1973; SANCHEZ-FRANCO, 1974; SNYDER, 1972). Offensichtlich spielen ausser der Höhe des Hormonspiegels noch andere Faktoren für die Regulation der TSH-Produktion eine Rolle.
STEIDLE et al. (1979) untersuchte in seiner Arbeit über "Jodinduzierte Hyperthyreosen durch Kontrastmittel" 119 Patienten vor und nach Kontrastmittelgabe. Von diesen Patienten zeigten 31 (26%) eine gestörte Schilddrüsenfunktion vor Applikation des Kontrastmittels.

Aus unseren Untersuchungen lässt sich keine Relation zwischen Schilddrüsenfunktionsstörung und Achalasie herleiten.
Da das Kollektiv viermal so gross war, wie das von SCHOMERUS et al.(1978), erscheint ein Fehler zweiter Art, das heisst, dass ein tatsächlich vorhandener Unterschied nicht entdeckt wurde, unwahrscheinlich.
Man muss annehmen, dass die Ergebnisse von SCHOMERUS et al. (1978) auf einen Stichprobenfehler beruhen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der Befunde bei einem kleinen Patientengut mit Achalasie haben SCHOMERUS et al. (1978) die Hypothese aufgestellt, dass bei Patienten mit Achalasie Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne einer Hyperthyreose gehäuft auftreten, und dass möglicherweise ein Zusammenhang besteht. Zur Überprüfung der Hypothese wurden bei 54 Patienten mit Achalasie die in-vitro-Teste der Schilddrüse einschliesslich des TRH-Testes durchgeführt und anhand eines Fragebogens nach subjektiven Symptomen der Hyperthyreose gesucht. Zum Vergleich wurde ein Patientenkollektiv gleicher Altersverteilung aus der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen untersucht.
Von 54 Patienten mich Achalasie hatten 19 (35,1%) aufgrund des TRH-Testes eine gestörte Schilddrüsenfunktion.
Beim Vergleich der in-vitro-Teste zwischen Patienten mit normaler und gestörter Schilddrüsenfunktion fanden sich Unterschiede beim Thyroxin (Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion: 7,09 $\pm$ 2,11 μg%, Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion: 8,53 $\pm$ 2,27 μg%) und beim Index für freies T4 (Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion: 7,5 $\pm$ 2,22 , Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion: 9,03 $\pm$ 2,31). Beide Parameter unterscheiden sich zwar nach dem t-Test mit jeweils $p < 0{,}05$ signifikant voneinander, liegen jedoch alle im Normalbereich.
Im Kontrollkollektiv fand sich ein negativer TRF-Test bei 37%.

Aus den Ergebnissen folgt, dass bei Patienten mit Achalasie Schilddrüsenfunktionsstörungen nicht häufiger sind, als in einem altersmässig vergleichbaren Kollektiv ohne Achalasie. Die Häufigkeit negativer TRH-Teste muss als eine lokale Besonderheit in einem Strumaendemiegebiet angesehen werden.

VII. LITERATURNACHWEIS

1. ATKINSON, R.L., DAHMS, W.T., FISCHER, D.A., MD, NICHOLS, A.L., MD: Occult thyroid disease in an elderly hospitalized population.
J.Gerontol. 33 (3), 372-376 (1978)

2. BALDWIN, D.B., MD, ROWETT, D., MD: Incidence of thyroid disorders in Connecticut.
JAMA. 239 (8), 742-744 (1978)

3. BIERWIRTH, R., HACKENBERG, K. und REINWEIN, D.: Kritische Untersuchungen zum TRH-Test: Ursachen für seinen negativen Ausfall.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1979

4. CASTLETON, K.B., ALVAREZ, W.C.: The rate of rhythmic contraction of the small bowel of rabbits as influenced by experimentally produced hyperthyroidism.
Am.J.Dig.Dis. 8, 473-474 (1941)

5. CHRISTENSEN, J.: Esophageal manometry in myxedema.
Gastroenterology. 52, 1130 (1967) (abstracts)

6. CHRISTENSEN, J., CLIFTON, J.A. and SCHEDEL, H.P.: Variations in the frequency of the human duodenal basic electrical rhythm in health and disease.
Gastroenterology 51, 200 (1966)

7. CHRISTENSEN, J., SCHEDEL, H.P. and CLITFTON, J.A.: The basic electrical rhythm of the duodenum in normal human subjects and in patients with thyroid disease.
J.Clin.Invest. 43, 1659-1667 (1964)

8. CLIFTON-BLIGH, P., SILVERSTEIN, G.E., BURKE, G.: Unresponsiveness to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated Graves' hyperthyroidism and in euthyroid Graves'disease.
J.clin.Endocr. 38, 531 (1974)

9. EMRICH, D.: Diagnostik und Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse.
Med.Welt 29, 1072-1074 (1978).

10. EMRICH, D. und BÄHRE, M.: Autonomy in euthyroid goitre: maladaptation to iodine deficiency.
Clin.Endocr. 8, 257 (1978)

11. EMRICH, D., HOTTENBACHER, F., BÄHRE, M., von zur MÜHLEN, A., HESCH, R.-D. und KÖBBERLING, J.: Pathophysiologie und Diagnostik des autonomen Adenoms.
Med.Klin. 72, 15-20 (1977)

12. EMRICH, D., von zur MÜHLEN, A., HESCH, R.-D., BREUEL, H.-P.: Observations concerning the long term course of hyperthyroidism after sucessful treatment.
Acta endocr. (Kbh.) suppl. 78, 193 (1975)

13. FISCHER, R.A., ELLISON, G.W., MD; THAYER, W.R., SPIRO, H.M. and GLASER, G.H.: Esophageal motility in neuromuscular disorders.
Ann.intern.Med. 63, 229-248 (1965)

14. GEISER, J., BORGI, H., GROB, P.J. und STUDER, H.: Bedeutung der Schilddrüsenkrankheiten in einer allgemein-internistischen Klinik.
Schweiz.med.Wschr. 108, 1152-1156 (1978)

15. GIUSTRA, P.E., KILLORAN, P.J. and WASGATT, W.N.: Acute stridor in achalasia of the esophagus (Cardio spasm).
Amer.J.Gastroent. 60, 160-164 (1973)

16. GRIFFITH, G.H., OWEN, G.M., KIRKMAN, S. and SHIELDS, R.:
Lancet,i, 1244 (1966)

17. HELLESEN, C., FRIIS, T., LARSON, E. and POCK-STEEN, O.C.: Small intestinal histology, radiology and absorption in hyperthyroidism.
Scan.J.Gastroenterol. 4, 169-175 (1969)

18. HENSCHKE, P.J. and PAIN, R.W.: Thyroid disease in a psychogeriatric population.
Age and Ageing 6, 151-155 (1977)

19. HESCH, R.-D., EMRICH, D., von zur MÜHLEN, A., BREUEL, H.-P.: Der Aussagewert der radioimmunchemischen Bestimmung von Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis.
Dtsch.med.Wschr. 100, 805 (1975)

20. HOLDSWORTH, C.D., LEEDS, M.D., M.R.C.P. and BESSER, G.M., MD, B.Sc.Lond. M.R.C.P.: Influence of gastric emptying-rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease.
Lancet 700-702 (1968)

21. INGBAR, S.H. and WOEBER, K.A.: The thyroid gland. In: Textbook of endocrinology 5th Ed. (ed.WILLIAMS, R.H.).
p.p. 95-231, Philadelphia: Saunders 1974

22. LABHART, A.: In: Klinik der inneren Sekretion.
(Hrsg. LABHARD, A.) p. 182, Heidelberg: Springer 1971

23. LEVEY, G.S.: Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart.
Am.J.Med. 50, 413-420 (1971)

24. MESHKINPOUR, H., MD, AFRASIABI, M.A., MD, and VALENTA, L.J., MD,PhD: Esophageal motor function in Graves'disease.
Digestive Disease and Science 24, 159-161 (1979)

25. MURRAY, J.F. and KELLY, J.J., JR: The relation of thyroidal hormone level to epinephrine response: a diagnostic test for hyperthyroidism.
Ann.Intern.Med. 51, 309-321 (1959)

26. OBERDISSE, K., KLEIN, E. und REINWEIN, D.: Die Krankheiten der Schilddrüse.
I, Georg Thieme, Stuttgart, New-York 1980

27. POHL, G.: Die Hyperthyreose im Salzburger Strumaendemiegebiet.
Wien.Med.Wschr. 126, 234-245 (1976)

28. POLGAR, J.G., BRADLEY, W.G., UPTON, A.R.M., ANDERSON, J., HOWAT, J.M.L., PETID, F., ROBERTS, D.F. and SCOPA, J.: The early detection of dystrophia myotonica.
Brain. 95, 761-776 (1972

29. REINWEIN, D.: Diagnose und Differentialdiagnose der Schilddrüsenkrankheiten heute.
Med.Klin. 74, 1471-1483 (1979)

30. REINWEIN, D.: Physiologie der Schilddrüse und ihrer Hormone. In: OBERDISSE, K., KLEIN, E. und REINWEIN, D., "Die Krankheiten der Schilddrüse".
Thieme, Stuttgart 1980

31. RIDGWAY, E.C., WEINTRAUB, B.D., CEVALLOS, J.L., RACK, M.D., MALOOF, F.: Suppression of pituitary TSH-secretion in the patient with a hyperfunctioning thyroid nodule. J.clin.Inverst. 52, 2783 (1973)

32. ROESCH, W., BACHMANN, K. und OTTENJANN, R.: Asystolischer Herzstillstand bei Achalasie. Dtsch.med.Wschr. 94, 2191-2194 (1969)

33. ROSENTHAL, F.D., JONES, C. and LEWIS, S.J.: Thyrotoxic vomiting. Brit.med.J. 2, 209 (1976)

34. SANCHEZ-FRANCO, F., GRACIA, M., CACICEDO, L., MARTIN-ZURRO, A., ESCOBAR DEL REY, F., ESCOBAR DEL REY, M.: Transient lack of thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated hyperthyroid patients with normal or low serum thyroxine and triiodothyronine. J.clin.Endocr. 38, 1098 (1974)

35. SAWIN, C.T. and HERSHMAN, J.M.: Clinical use of thyrotropin-releasing hormone. Pharmac.Ther.C. 1, 351 (1976)

36. SCHERBAUM: Med.Poliklinik Tübingen. (persönliche Mitteilung)

37. SCHOMERUS, H., KALLEE, E., WAHL, E. und DÖLLE, W.: Achalasie und Schilddrüse. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 84, 1601-1603 (1978)

38. SEINO, Y., MATSUKURA, S., MIYAMOTO, Y., GOTO, Y., TAMINATO, T. and IMURA, H.: Hypergastrinemia in hyperthyroidism. J.clin.Endocr. 43, 852 (1976)

39. SHIRER, J.W.: Hypermotility of the gastrointestinal tract in hyperthyroidism. Am.J.Med.Sci. 186, 73-78 (1933)

40. SIURALA, M., JULKUNEN, H. and LAMBERG, B.-A.: Gastrointestinal tract in hyperthyroidism before and after treatment. Scan.J.Gastroent. 1, 79-85 (1966)

41. SNYDER, P.J., UTIGER, R.D.: Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones.
J.clin.Invest. 51, 2077 (1972)

42. SPAULDING, S.W. and NOTH, R.N.: Thyroid-catecholamine interactions.
Med.Clin.North.Am. 59, 1125-1131 (1975)

43. STANBURY, H.B., GOLDSMITH, R.R. and GILLIS, M.: Myotonic dystrophy associated with thyroid disease.
Endocrinology 14, 1437-1443 (1954)

44. STEIDLE, B., GREHN, S., SEIF, F.J.: Jodinduzierte Hyperthyreose durch Kontrastmittel.
Dtsch.med.Wschr. 104, 1435-1438 (1979)

45. STUDER, H., BÜRGI, H., KÖNIG, M.P.: Die klinische Bedeutung der "sub- oder präklinischen" Hyperthyreose.
Schweiz.med.Wschr. 108, 2029 (1978)

46. STUDER, H., HUNZIKER, H.R. und RUCHTI, C.: Morphology and functional substrate of thyrotoxicosis caused by nodular goitres.
Amer.J.Med. 65, 227 (1978)

47. THOMAS, May. F.B., MC, USAF, CALDWELL, J.H., MD, and GREENBERGER, N.J., MD, F.A.C.P., Keesler Air Force Base, Mississippi, and Columbus, Ohio: Steatorrhea in thyrotoxicosis.
Annals of Intern.Med. 78, 669-675 (1973)

48. TUNBRIDGE, W.M.G., EVERED, D.C., HALL, R., APPLETON, D., BREWES, M., CLARK, F., EVANS, J.G., YOUNG, E., BIRD, T. and SMITH, P.: The prevalence of thyroid disorders in an english community.
In: ROBBINS, J., Thyroid research 520-522 (1976).
Amsterdam, Exerpta Medica.

49. VANTRAPPEN, G., HELLEMANS, J., DELOOF, W., VALEMBOIS, P. and VANDENBROUKE, J.: Treatment of achalasia with pneumatic dilatations.
Gut. 12, 268-275 (1971)

50. WAGNER, H., HOSSDORF, T. und HENGST, K.: 200 oder 400 µg Thyreotropin-Releasing-Hormon für den TRH-Stimulationstest?
Münch.med.Wschr. 119, 993 (1977)

51. WENZEL, K.W.: Drei Jahre TRH-Test. In: HERRMANN, J., KROSKEMPER, H.L. und WEINHEIMER, B., "Schilddrüse" 1975. Thieme, Stuttgart 1977

52. WENZEL, K.W.: Oberprüfung der optimalen TRH-Dosis bei TRH-Testen. Nuc.Compact 8, 13 (1977)

53. WENZEL, K.W.: Der TRH-Test zur rationellen und rationalen Schilddrüsendiagnostik. Dtsch.med.Wschr. 104, 229-234 (1979)

54. WIENBECK, M.: Achalasie. In: SIEWERT, R., BLUM, A.L. und WALDECK, F., "Funktionsstörungen der Speiseröhre", 154-178. Springer, Berlin 1976

55. WIENBECK, M. und HEITMANN, P.: Die pneumatische Dilatation zur Behandlung der Achalasie der Speiseröhre. Dtsch.med.Wschr. 98, 814-825 (1973)

Herrn Priv.Doz. Dr. Schomerus danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die hilfreiche Unterstützung und die zahlreichen Hinweise und Anregungen während der Ausarbeitung.

Herrn Prof. Dr. Kallee und Herrn Dr. Wahl danke ich für die Unterstützung während den Untersuchungen.

L E B E N S L A U F

Am 1.1.1955 wurde ich, Ursula Hagenlocher, als Tochter des Metzgermeisters Werner Hagenlocher und seiner Ehefrau Ingeborg, geborene Klein, in Stuttgart geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Grundschule in Stuttgart und wechselte danach auf das Evangelische Mörike-Gymnasium in Stuttgart. Dort absolvierte ich 1974 das Abitur.

Im Wintersemester 1974/75 habe ich das Zahnmedizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen begonnen. Im September 1975 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte und im März 1977 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Mit der zahnärztlichen Prüfung am 20. Dezember 1979 erlangte ich die Approbation als Zahnarzt.